

# 药品优良生产和质量控制规范

世界卫生组织 (日内瓦)

## 一、概 论

在药品生产中,为了保证用户得到高质量的药物,必须实行全面质量管理。药品是治病救人、恢复和维护健康的物质,决不允许粗制滥造。

为了使药品能符合既定的标准并因而被信赖地使用,在制订必要的生产规范时无疑会出现困难。本文就是推荐一个能符合药品质量要求的生产措施。遵守这些措施,再辅以生产周期中贯彻始终的各种质量控制试验,必须从实质上保证均匀优质的成批药品生产。

生产者必须对他所生产的药品质量负责。只有生产者对从事的生产和控制步骤给予充分的注意,才能避免差错和防止事故的发生。

下列优良生产规范应作为总的准则;必要时可加以修改以适应个别需要,但仍须达到既定的药品质量标准。本规范旨在应用于药物剂型成品的全部生产过程(包括包装法和标示法)。

有时,药物剂型成品的生产(包括包装法和标示法)是由几个企业合作完成,也可能是一种制成的、包装好、贴好标签的药品重新包装和/或重贴标签并给它新的标示。应当指出,鉴于这些步骤构成生产操作的一部

分,故亦必须符合下述提出的有关要求。

本措施制订的要求主要应用于人用药品。然而,兽用药品的生产质量也应给予同等注意。

## 二、定 义

本文件涉及的术语采用下列定义:

**药品** 系指生产、出售、供销或使用于下列用途:(1)治疗、减轻、预防或诊断人(或动物)的疾病、不正常生理状态或症状;(2)恢复、纠正或改善人(或动物)的器官功能的物质或混合物。

**生产** 涉及到药品制造的全过程包括加工操作、调制、配方、灌装、包装和标示。

**原材料** 在药品生产中应用的所有物质,不论有无活性或是否发生变化。

**批** 在一定生产周期中生产的任一药品量。一个生产批的实质是它的均匀性。

**批号** 用数字或符号鉴别该批的一种标号。它可表示每批的生产历史,包括生产和控制的一切过程,以供追查和复核。

**留验(Quarantine)** 物质处于封存的一种情况,它在核准放行之前不得动用。

**质量控制** 为保证药品的成批均匀产量能符合规定的标准(性质、强度、纯度及其他特性)而制定的所有措施。

**半成品** 任何需经进一步加工生产的物

质或混合物。

### 三、人 员

负责生产管理和质量监督的专家具有国家法律所规定的科学教育和实践经验的资格。他们的教育应包括下列学科的相当综合性学习：(a) 化学（分析化学、生物化学等）；(b) 化学工程；(c) 微生物学；(d) 药学科学和技术；(e) 药理学和毒理学；(f) 生理学和组织学；(g) 其他有关学科。专家们还应具有良好的药品生产和质量管理的实践经验。为了得到这样的经验，可能需要一段预习期，在此期间，可在专门指导下行使职务。专家们所受的科学教育和实践经验，应当足以使他们能根据科学原理的应用和对药品生产和质量管理上遇到的实际问题的理解，独立地作出专业判断。

这些专家们在厂外最好不要有任何其他利害关系，这样可以 (a) 避免在指派职责上所需要的时间受到阻碍或限制；(b) 不使他们会陷入财政利益的冲突中。

除上述专家外，还应有相当数量的经过技术训练的人员，依据既定的步骤和标准规格来执行生产和质量控制操作。应当推动所有人员去建立和保持高质量的标准。

### 四、厂 房 建 筑

#### (一) 总体要求

药品必须在适合此目的的厂房中生产、加工操作、包装、标示和检验。

在决定厂房是否适用时，必须注意下列各点：

1、要在同一厂房或邻近房屋进行其他配套的加工操作；

2、要有足够的生产场地，使设备和原材料能有秩序而合理布局。以便做到：

(a) 尽量减少不同药物和组分间混淆的危险，(b) 控制其他药物和物质交叉污染的

可能性，(c) 尽可能不遗漏任何生产或控制步骤；

3、注意下列建筑结构可能影响产品的质量和安全：设计和建造厂房要求能防止动物和昆虫的进入；内表面（墙、地板、天花板）应光滑、无裂缝、无脱落微粒物质，并易于清洗，必要时，易于消毒；

4、注意采光、取暖和通风，必要时空调以保持适当的温度和相应的湿度，使不致在生产 and 贮藏时对药品引起不良影响，更不能影响实验室仪器的准确度和功能。

#### (二) 仓库

适宜的仓库条件，不可能严格地规定得包括一切可能的意外事故。然而，至少应该遵守下列基本原则：

1、仓库应提供足够的场地，适宜的采光照明，并应合理安置和装备，使贮藏原料和产品保持干燥、清洁、排列整齐。必要时能控制温度和湿度条件；

2、应提供足够的场地，使必须留验的与其他原料和产品得到适当而有效的分离放置；

3、应有专门的和特殊隔开的场地以供贮藏：

(1) 具有特别易燃和爆炸的物料；

(2) 剧毒药、麻醉药和其他危险药品（这些仓库必须特别注意防盗）；

(3) 不合格退回和撤销的原料和产品。

#### (三) 特殊设备

为了一些特殊目的，如需要无菌而其最后包装又不能灭菌的药物生产，必须提供为此目的而特别设计的单独封闭房间。这些房间必须通过气闸（air-lock）才能进入。室内要求基本无尘，进入的空气必须通过细菌过滤器，并使室内空气压力大于邻近地区。这些过滤器的性能在安装时及安装后应定期检查。在生产区的所有表面应易于清洗和消毒。

上述房间空气中的菌落计数应当在生产前和生产过程中作常规检测。其检测结果应符合规定标准，并完整记录在册和保存。

对于那些可在最后容器中灭菌的药品生产，除了强制的无菌空气供应外，其他上述要求亦是基本需要的。为此目的设计的房间，应当排除那些准备灭菌的产品和已灭菌的产品混药或误认为已灭菌的可能性。用一种双终端的灭菌设备（它通向两个分离的、互不相通的地方）可以很便利地解决。

## 五、设备

生产设备必须根据下列原则设计、安装和维护：

- （一）适用于它的原设计用途；
- （二）必要时容易彻底清洗；
- （三）最大限度地减少生产时药品及其包装容器的污染；
- （四）尽量减少混药的危险，尽量不遗漏如过滤或灭菌等加工操作。

用于灭菌产品的设备的操作条件应当用记录装置来监测。这种装置应在开始时经过校正，并每隔一段规定时间用批准的方法进行复查。适宜的标准化微生物指示剂可以用来证明灭菌过程的效果是否充分。

生产的设备和器具均应彻底清洗，必要时彻底消毒灭菌，并按专门的书面指示维护。当需要时，所有的设备必须拆开彻底清洗，以排除上次操作时的药品残留物。这些步骤均应保存充分的记录。

用于无菌填装的设备应定期用微生物方法检查。用于生产和质量控制中的称量和测量的设备，应按规定方法定期校正和检查。必须保留上述试验的充分记录。

## 六、卫生制度

生产房屋必须依照有关卫生当局发布的卫生标准来保养维护。厂房应当清洁、整

齐、无堆积的废物、无害虫。应当有一个书面的卫生制度，写明：

- （一）清扫的区域及清扫的间隔时间；
- （二）必须遵循的清扫步骤，如必要，写明清扫用的设备和材料；
- （三）清扫工作的负责人。

在生产区不允许进食、吸烟和其他不卫生行为。

在生产区附近应当有供生产人员使用的足够清洁的、通风良好的盥洗等设备，包括洗手间和更衣室。

## 七、原材料

对于药品生产任何阶段所使用的一切材料，必须编造一份清单，同时记录中载有供应者、来源（如可能的话）、收货日期、分析日期、质监部门放行日期及其在生产时下一步的用途。所有这些原材料必须是：

- （一）经过鉴定，包装容器经检查过有无损伤；
- （二）为留验而妥善贮藏；
- （三）曾经质监部门适当抽样；
- （四）按质量要求进行检验（所有原材料应当标明正处于检验中）；
- （五）由质检部门用书面通知从留验状态中放行。

凡已验收并通过的原材料应当正确、明显地标示。然后必要时应转移到指明贮藏这类物料的区域。

所有拒收的原材料应明显地如上标明，然后尽快销毁或退回原供货单位。

## 八、生产操作

生产操作和控制应按第三条的规定在专家的监督管理下进行。

### （一）清洁度

在任何生产操作开始之前，必须检查所用的仪器设备以保证清洁和/或无菌（见第

五条)。

## (二) 设备和容器

在生产中和生产阶段之间贮藏时所用的一切器皿和容器中的内容物，均必须明显地贴置清楚的标签加以区别，标明加工物料的名称和/或检别代号和必要的批号检定数据。在操作过程中机械设备上也应悬挂类似的标签。

## (三) 预防污染和混药

所有的生产操作应当限制在为此目的而提供的分隔生产区内，全部设备是专用的；或者采取措施以保证不致发生交叉污染或混药事故。

在生产区内，应罩上洁净的工作衣，或换下日常服装。

无菌药物的生产应按第四(三)条所指明的特别设计和建造的区域内操作。每当不同的操作未能明确分隔，并且已灭菌的或未灭菌的产品有可能混淆时，所有盛放需要灭菌的批量产品的容器，必须清楚标明其内容物是否已经灭菌。

需要无菌操作的产品应当用层流净化装置一类的技术防止污染，而且要保证人员穿戴清洁、消毒的工作衣、工作帽、面罩、橡皮手套和鞋罩。在更衣进入无菌室之前，工作人员必须用适当的消毒液洗手。

产生粉尘的操作包括刷药、特别是抗生素，应当在装有良好排气系统或者保持一定压力的限定区内进行以防交叉污染。还应采取适当的预防措施，避免将已污染的空气再次循环。

## (四) 生产操作人员

凡已知患有传染性疾病或此类疾病的带菌者，以及身体表面有开放性损伤者，均不得从事药品生产。生产人员必须定期体检。为了预防处理危险品或剧毒物质对健康的损害，在必要时，生产人员应当穿戴防护衣、鞋、防护帽、防尘面罩等等，并且这些防护用品应放于使用处。在某些情况下，对工作

人员进、出此特殊工作区，有必要制订一些限制措施。

## (五) 有关生产程序的文件

有关每个药品生产步骤的文件应在第三条所述的有权威的专家直接监督下制订。对每一药品的文件至少应包括下列各项资料：

- 1、名称和剂型；
- 2、最终的包装容器、包装材料、标签、以及需用的封盖的说明或鉴定；
- 3、所用的每一种起始原料（不论是否在成品中出现）的鉴别、数量和质量，（在批量配料中允许的过量“超额”亦应予指明）。

4、生产各阶段中按配方计算的理论收率和允许的收率限度；

5、药品和半成品在生产 and 贮存中的详细指导和注意事项；

6、生产中各阶段所必须执行的质量控制测试和分析的说明，包括明确指派负责或承担此项测试和分析的个人或部门。

## (六) 批量生产记录

生产记录应提供每一药品每批的生产史的完整叙述，表明它已经按照生产程序和第八(五)条所规定的指示进行生产、测试和分析。药品生产的每一批均应作一份单独的生产记录，其内容应包括下列各项：

- 1、名称和剂型；
- 2、生产日期；
- 3、检定批号；
- 4、该批的完整配方〔参见第八(五)3条〕；
- 5、配方中所用每种组分的批号（或分析检定）；
- 6、本批生产各阶段所得的实际收率与理论收率的比较，〔参见第八(五)4条〕；
- 7、本批生产全过程中遵循的每一步骤、采取的注意及所做的特殊观察的正式签字的记录；
- 8、所有过程中的控制和所得结果的记

录，

9、所用的实际编号的标签样本，

10、包装材料、容器以及所用的封盖的鉴定，

11、负责生产操作的专家签字及其签字日期，

12、一份表明本批是否符合药品规定标准的分析报告，并有负责专家的正式签字和日期，

13、一份有关质监部门(参见第十(一)5条)对该批做出放行和拒用的决定的记录，

14、如果该批被拒用，应有一份处理或利用的记录。

### (七) 批量生产记录的保存

所有各批的生产记录应保存一定时间，以供参考。

## 九. 标示与包装

标示与包装材料，包括说明书，应很好贮藏和处理，以保证不同产品的标签、包装材料和说明书不致混淆。接触这些材料应限于已授权的人员。

在对某一批药品进行包装和标示之前，按第(一)条所规定的生产和质量控制记录，应表明该批药品已经负责质量管理的专家正式检验、同意和放行。在发出之前，所有容器、纸板箱和木箱的标签、小册子，以及所有的说明书、仿单等都必须经指定的人员(参见第十(一)4条)检查符合要求后方可放行。

为了避免包装和标示的差错，应当发放一定已知数量的标签和包装单位(如需要时可编上代号)。应当按照指明所需种类和数量的书面签字申请表发出这些材料。

在包装和标示操作结束，应将所发出的标示和包装单位数目和已标示包装好的数目加上未用去的单位数目加以核对。所有已编

号而未用去的单位应当销毁。在数目上如有任何明显不正常的出入，应当仔细核对。

所有药物成品应当用标签加以识别，标签上至少应明确载有下列各项内容：

1、药品名称，

2、有效成分及其含量表、容器内净装量的说明、如剂型单位数、重量或体积，

3、生产者编定的批号，

4、如需要，标出失效日期(参见第十(一)8条)；

5、任何必需的特殊的贮藏条件或运输注意事项，

6、使用说明、可能需要的告诫事项和注意事项，

7、生产者或负责药物销售者的名字和地址。

## 十. 质量控制系统

### (一) 质量管理部门

各生产企业均必须有一个由适当资格的专家监督管理的质量管理部门，但独立于其他部门。质量管理部门应控制所有的原材料、监测生产操作的各个质量环节，并控制药品的质量和稳定性。

质量管理部门应有下列主要职责：

1、对每一检查和分析的执行，制订详细的书面细则；

2、放行或拒收每批原材料批号；

3、必要时，放行或拒收半成品；

4、放行或拒收包装和标示材料以及供药物存放的容器；

5、放行或拒绝准备出厂的每批成品；

6、评价原材料、半成品、成品的贮藏条件是否适当；

7、评价成品的质量和稳定性，必要时，对原材料和半成品也应评价；

8、根据与贮藏条件相关的稳定性试验，定出失效期和贮藏负责期；

9、制订或必要时修改质量控制程序和规格；

10、负责退货药品的检验，以便决定此项药品是否放行、返工或销毁，并对其处理保存充分的记录。

为了执行职责，质监部门必须根据制订的程序抽样（例如原材料和成品）。样品必须正确地标示，保留部分样品供将来参考。

质监部门应保留所有检验过样品的分析记录。这些记录应当包括：

(1) 每一试验的结果记录，包括按照规定的质量规格所作的观察和计算；

(2) 所用规格的来源；

(3) 分析者的签名；

(4) 最后审查评论，作出决定，正式有权专家的签名和日期。

#### (二) 质监实验室

质监部门应有合适的实验室，实验室应当：

1、有足够人员和充分的设备，供生产中和生产后进行必要的质量控制全部的检测和分析；

2、由有资格的专家（参见第三条）管理监督。

### 十一、自 查

为了保证严格执行所有的生产程序和规

定的质量控制，企业最好要指定专家或专家小组对全面生产和质量管理进行定期有安排的检查。然而，这并不意味着实行自我检查的企业可以免除所在国法律和条例所要求的官方检查。

### 十二、销售记录

每批药物成品的销售情况均应保持足够的记录，以便必需时可以及时和全部收回该批药品。

### 十三、不良反应的申诉和报告

因用某种药物而造成的伤害或不良反应应当向有关当局提出报告，有关药品质量的申诉，包括药品物理性状的任何改变，都必须认真调查。如果这些申诉证明是十分有根据的，应当尽快采取适当的措施。这些已采取的措施应记录在案并与原始申诉一起归档保存。

[ Official Records of the World Health Organization, No.226, 1975, Annex 12 (英文) ]

方全珍译 张紫洞校

### 书 讯

## 《中药成分化学研究文献目录》出版

《中药成分化学研究文献目录》是一本供药学、医学、中医、中药工作者使用的专题性目录。本书收集了1975~1982年八年中有关中草药成分化学研究的文献题录约1600条，包括中草药700多种，书后并附有中文名索引、拉丁学名索引、植物分类索引，使用方便，是检索中药研究文献的工具。每本收工本费2.50元（包括邮费）。需要者请汇款至“武汉市湖北中医学院图书馆情报检索室”函购。

(郑晓屏)